

## 明 細 書

### 皮膚外用剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、皮膚外用剤に関し、更に詳細には、ライトニング化粧料に好適な皮膚外用剤に関する。

### 背景技術

[0002] 多くの人が、肌の色を白く保つことを望んでいるが、その反面、近年多種の美白化粧料が開発されることによって現れてきた異様な肌の白さ、あるいは違和感のある肌の白さに抵抗を感じる人も存在し、色白でありながら、自然な感じのする白い肌となるような美白が望まれるようになってきている。このような目的の皮膚外用剤としては、近年「ライトニング化粧料」と称する化粧料分野が一般的になりつつある（例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3参照）。しかしながら、ライトニング化粧料の概念は構築されているものの、その実体を担う有効成分が存在しなかったため、実効のあるものが無いと言わざるを得ない状況にあった。このような効果を奏するためには、過剰ではない、適度なメラニン産生抑制効果と、優れた整肌効果と、優れた保湿効果とを併せ持つことが必要であると言われているが、このような素材、及びこのような効果を奏する成分の組合せについては未だ知られていない。

[0003] メラニン産生を抑制する成分である「美白剤」としては、プラセンターエキス、エラグ酸及びその塩、アスコルビン酸及びその誘導体、トラネキサム酸及びその塩、コウジ酸及びその塩、アルブチン及びその塩、4-n-ブチルレゾルシノール及びその塩等が既に開発されている（例えば、非特許文献1参照）。

[0004] 一方、後記一般式(1)で表される化合物の一つである、センタウレイジン(centaureidin)は、セイヨウノコギリソウ等の、キク科ノコギリソウ属の植物に極少量含有されることが知られている（例えば、非特許文献2参照）。又、セイヨウノコギリソウ等の、キク科ノコギリソウ属の植物が有する成分が美白作用を有することは既に知られている（例えば、特許文献4、特許文献5、特許文献6参照）。又、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制することにより、美白が達成されることも既に知られている（例えば、

特許文献7、特許文献8参照)。

[0005] 非特許文献1:武田ら監修「化粧品の有効性 評価技術の進歩と将来展望」、株式会社薬事日報社、2001年3月31日

非特許文献2:Glasl S., et al., Z. Naturforsch., 2002(11-12), 976-982

特許文献1:特開2003-212714号公報

特許文献2:特表2000-502359号公報

特許文献3:特開平08-48620号公報

特許文献4:特開平08-104646号公報

特許文献5:特開平11-349435号公報

特許文献6:特開2001-316214号公報

特許文献7:特開2003-113027号公報

特許文献8:特開2003-81807号公報

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、上記の様な状況下為されたものであり、過剰なメラニン産生を抑制し、自然な感じのする白さを維持しながら、美白作用を発揮する、実質的なライトニング化粧料としての機能を有する皮膚外用剤を提供することを課題とする。

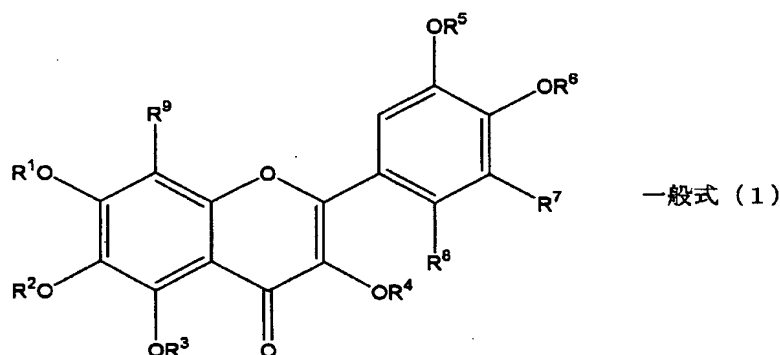
### 課題を解決するための手段

[0007] 上記課題を解決するために、本発明者らは、実質的なライトニング化粧料としての機能を有する皮膚外用剤を求めて、鋭意研究を重ねた結果、後記一般式(1)で表される化合物及び／又はその塩と、4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩を含有する皮膚外用剤が、所望の特性を備えていることを見出し、本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は以下に示す技術に関するものである。

[0008] (1) 下記一般式(1)で表される化合物(以下、これを化合物(A)ということがある)及び／又はその塩と、4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

[0009] [化1]



[0010] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～4個のアルキル基を表し、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基又は炭素数1～4個のアルキルオキシ基を表す。)

(2)化合物(A)が、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6, 8-トリメトキシ-2-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、3, 5-ジエトキシ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン及び5, 6-ジヒドロキシ-3, 7-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オンから選ばれる1種又は2種以上である(1)に記載の皮膚外用剤。

(3)化合物(A)及び／又はその塩の起源が、キク科ノコギリソウ属(*Achillea* sp.)又はキク科ヤグルマギク属(*Centaurea* sp.)の植物のエキスであることを特徴とする、(1)又は(2)に記載の皮膚外用剤。

(4)キク科ノコギリソウ属(*Achillea* sp.)の植物が、アゲラタム(*Achillea ageratum*)、カーティラギネア(*Achillea cartilaginea*)、クラヴェナエ(*Achillea clavenae*)、キバナノコギリソウ(*Achillea filipendula*)、セイヨウノコギリソウ(*Achillea millefolium*)、ナナ(*Achillea nana*)、プターミカ(*Achillea ptarmica*)及びヒメノコギリソウ(*Achillea tomentosa*)から選ばれ、キク科ヤグルマギク属(*Centaurea* sp.)の植物がヤグルマギク(*Centaurea cyanus*)であることを特徴とする、(3)に記載の皮膚外用剤。

- (5) 化合物(A)及び／又はその塩の濃度が0.1mM以上であることを特徴とする、(1)～(4)の何れかに記載の皮膚外用剤。
- (6) 化合物(A)及び／又はその塩の含有量が0.035質量%以上であることを特徴とする、(1)～(4)の何れかに記載の皮膚外用剤。
- (7) 4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩の含有量が、0.05～5質量%であることを特徴とする、(1)～(6)の何れかに記載の皮膚外用剤。
- (8) 美白化粧料であることを特徴とする、(1)～(7)の何れかに記載の皮膚外用剤。
- (9) ライトニング化粧料であることを特徴とする、(8)に記載の皮膚外用剤。

### 発明の効果

- [0011] 本発明によれば、過剰なメラニン産生を抑制し、自然な感じのする白さを維持しながら、美白作用を発揮する「ライトニング化粧料」が具現化できる。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0012] 以下、本発明をより詳細に説明する。なお、本発明で言う、自然な感じのする白い肌とは、白さのあまり、肌の実感を失ってしまう様な白さではなく、生きた肌としての実感がありながら、全体として見た感じにおいて肌の白さを想起させるような肌の色を意味する。具体的には、自然な感じのする白い肌とは、人類全般に渡れば、マンセルの色度座標において、色相が10.0R～5.0YRの肌色の域を維持しつつ、明度を3～7まで向上させた肌色を有する肌を、日本人のような黄色人種であれば、色相が10.0R～5.0YRの肌色であって、明度を6～7まで向上させた肌色を有する肌を意味する。いずれの場合においても、彩度は、2.8～4.2の範囲となる。この彩度の値は、化粧料の処置などにより、通常はあまり変動しない。
- [0013] ここで、マンセル色度座標とは、マンセル(H. A. Munsell)によって考案された、明度(V)、彩度(C)及び色相(H)の3軸で色を表現する表色系のことであり、人の感覚的な色認識の表現に優れていると言われている。一般に、色は3つの独立した刺激値の組合せで表現できることが知られており、RGB表色系、XYZ表色系等が存するが、色度座標から感覚的に色を最もイメージしやすいのはマンセル表色系であると言われている(日本色彩学会編「新編色彩科学ハンドブック」、財団法人東京大学出版、昭和60年9月10日)。

[0014] <1>本発明の皮膚外用剤の必須成分である化合物(A)及び／又はその塩について

本発明の皮膚外用剤は、化合物(A)及び／又はその塩を含有する。一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それぞれ独立に水素原子又はアルキル基を表す。前記アルキル基としては、炭素数1〜4個のアルキル基であるのが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、*n*-ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基等が好適に例示できる。これらのアルキル基の中で、特に好ましいものは、メチル基、エチル基である。又、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基又はアルキルオキシ基を表す。前記アルキルオキシ基としては、炭素数1〜4個のアルキルオキシ基であるのが好ましく、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、1-メチルエチルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、1-メチルプロピルオキシ基、2-メチルプロピルオキシ基、1, 1-ジメチルエチルオキシ基などが好適に例示できる。これらのアルキルオキシ基の中で、特に好ましいものは、メトキシ基である。

[0015] 上記の様な化合物(A)の具体例としては、例えば、センタウレイジン(5, 7-ジヒドロキシ-3, 6-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン。以下、「化合物1」という)、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6, 8-トリメトキシ-2-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(以下、「化合物2」という)、3, 5-ジエトキシ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(以下、「化合物3」という)、或いは、5, 6-ジヒドロキシ-3, 7-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(以下、「化合物4」という)等が好適に例示できる。この様な化合物で特に好ましいものは、化合物1である。尚、これらの化合物は1種を単独で使用しても、2種以上を組み合わせ使用してもよい。また化合物(A)の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩等の有機アミン塩類；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。化合物(A)及び／又はその塩は、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制する作用を有し、かかる作

用とメラニン産生抑制作用との組合せにより、過剰にメラニンの産生を抑制することなく美白効果を発揮するので、自然な感じのする白さを喪失せずに美白を具現化できる。

[0016] 本発明に用いる化合物(A)及び／又はその塩は、精製されたものであってもよいが、化合物(A)及び／又はその塩を有効量含む植物のエキスもしくはその分画物等であってもよい。このような植物としては、キク科ノコギリソウ属(*Achillea* sp.)に属する植物、キク科ヤグルマギク属(*Centaurea* sp.)に属する植物が挙げられる。化合物(A)及び／又はその塩の抽出に用いる植物としては、植物体全体であつてもよく、化合物(A)及び／又はその塩を含む一部であつてもよく、また、これらの加工物であつてもよい。例えば、化合物1であれば、キク科ノコギリソウ属の植物の地上部の抽出物を精製分画することにより得ることができる。化合物1の同定は、後述する標準物質を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により行うことができる。また、他の化合物(A)も、同様にして同定することができる。

[0017] セイヨウノコギリソウの抽出物としては、溶剤によって抽出された抽出物が特に好ましく例示できる。溶剤としては、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、蟻酸メチル等のエステル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル等のニトリル類；1, 3-ブタンジオール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類；水等が好ましく例示できる。これらの内でも、アルコール類がより好ましく、エタノールが特に好ましい。尚、上記溶剤は、1種を単独で使用しても、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0018] 抽出は、植物体、好ましくは乾燥させた植物体に対して1〜10質量倍の溶剤を加え、室温であれば数日間、沸点付近の温度であれば数時間浸漬すればよい。抽出後は、必要に応じて、減圧濃縮などして溶剤を除去することが好ましい。溶剤を除去した抽出物は、酢酸エチルと水等で液液抽出したり、クロロホルム-メタノール等を抽出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製したり、抽出物を水に分散させ、イオン交換樹脂(例えば、ダイイオン(登録商標) HP-20、三菱化学株式会社製)を充填したカラムにチャージし、水洗した後、アルコール等の溶剤で溶出さ

せ、溶出液から溶剤を留去することにより、前記化合物1を1〜20質量%含有するエキスを製造することができる。

[0019] 前記キク科ノコギリソウ属の植物としては、例えば、アゲラタム (*Achillea ageratum*)、カーティラギネア (*Achillea cartilaginea*)、クラヴェナエ (*Achillea clavenae*)、キバナノコギリソウ (*Achillea filipendula*)、セイヨウノコギリソウ (*Achillea millefolium*)、ナナ (*Achillea nana*)、プターミカ (*Achillea ptarmica*)、ヒメノコギリソウ (*Achillea tomentosa*) 等が存するが、これらの何れもが化合物1を少量含有しているので、前記のセイヨウノコギリソウと同様の処理を行えば、同様に化合物1を1〜20質量%含有するエキスを製造することができる。

[0020] 化合物2、化合物3、及び化合物4については、キク科ノコギリソウ属の植物をキク科ヤグルマギク属の植物に代えて、前記した抽出操作を行うことにより、いずれかの化合物又はそれらの混合物を1〜10質量%含有するエキスを得ることができる。

[0021] 上記のようにして得られるエキスより精製されて得られる化合物(A)及び／又はその塩の含有量は、皮膚外用剤全量に対して、総量で、0.003質量%以上であり、0.02質量%以上が更に好ましい。加えて、化合物(A)及び／又はその塩の好ましい含有量の好ましい上限値としては、皮膚外用剤全量に対して、総量で、2質量%以下であり、1質量%以下が更に好ましい。これは化合物(A)及び／又はその塩の含有量が少なすぎると効果を奏さない場合があり、化合物(A)及び／又はその塩の含有量が多すぎても効果が頭打ちになり、エキスが多すぎると、製剤の安定性を損なう場合があるからである。

[0022] (製造例1〜5)

表1に記すキク科ノコギリソウ属の植物の地上部の乾燥物10kgを細切し、エタノール50Lを加えて、3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、これに1Lの酢酸エチルと水を加え、液液抽出を行い、酢酸エチル相をとり、減圧濃縮した。残渣を水に分散させた後、前述のイオン交換樹脂「HP-20」を充填したカラムにチャージし、水3Lを流して洗浄した後、エタノール1Lを流し、吸着成分を溶出させた。溶出液を減圧濃縮し、エキスを得た。エキス中の化合物1(セントウレイジン)の量は、HPLC(カラム: ODS、株式会社島津製作所製、溶出液: 30%アセトニトリル水溶液、

検出：紫外部220nm)により、標準物質(単離品をイソプロピルアルコールから再結晶して、<sup>1</sup>H-NMRを確認したもの)を用いた絶対検量線により、定量した。

[0023] [表1]

表1 エキスとセンタウレイジンの含量

製造例	植物	エキスの収率 (%)	エキス中のセンタウレイジン含量 (質量%)
1	アゲラタム	9.7	13.1
2	カーティラギネア	5.3	7.9
3	セイヨウノコギリソウ	8.5	14.4
4	ナナ	5.9	9.2
5	ヒメノコギリソウ	7.3	7.6

[0024] (製造例6)

製造例3で得られたセイヨウノコギリソウのエキス1gを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(カラム:ワコーゲル(登録商標)C-100(型番)、和光純薬株式会社製、溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0→90:10)で更に精製して、化合物1 43mgを得た。溶出液中の化合物1の同定及び定量は、製造例1〜5におけるHPLCによる定量と同様に行った。

[0025] (製造例7)

製造例1と同様に、キク科ヤグルマギク属のヤグルマギク(*Centaurea cyanus*)の地上部の乾燥物10Kgを細切し、エタノール50Lを加えて、3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、これに1Lの酢酸エチルと水を加え、液液抽出を行い、酢酸エチル相をとり、減圧濃縮した。残渣を水に分散させた後、前述のイオン交換樹脂「HP-20」を充填したカラムにチャージし、水3Lを流して洗浄した後、エタノール1Lを流し、吸着成分を溶出させた。溶出液を減圧濃縮し、エキスを得た。このエキス1gを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒クロロホルム:メタノール=100:0→90:10)で更に精製して、化合物2を71mg、化合物3を10.6mg、及び化合物4を59.1mg得た。溶出液中の各化合物の同定及び定量は、製造例1〜5におけるHPLCによる定量と同様に行った。

[0026] <2>本発明の皮膚外用剤の必須成分である4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩について



本発明の皮膚外用剤は、4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩(以下、「4-n-ブチルレゾルシノール等」ということがある)を含有する。4-n-ブチルレゾルシノール等は、メラニン産生を抑制する美白成分であることが知られている(例えば、前記非特許文献1参照)。

- [0027] 4-n-ブチルレゾルシノールは、常法に従って製造することができ、例えば、Lille, J.; Bitter, L. A.; Peiner, V. Trudy-Nauchono-Issledovatel' skii Institut Slantsev (1969), No.18, 127-34に記載された方法に従って製造することができる。即ち、レゾルシンとブタン酸を塩化亜鉛の存在下縮合し、亜鉛アマルガム／塩酸で還元する方法や、レゾルシンとn-ブチルアルコールとを200〜400℃で縮合させる方法が例示できる。
- [0028] このようにして得られた4-n-ブチルレゾルシノールは、種々の塩基性化合物と反応させることにより、塩とすることができる。このような塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定はされず、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩等の有機アミン塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。これらの塩の内、特に好ましいものはアルカリ金属塩であり、中でもナトリウム塩が特に好ましい。
- [0029] 本発明の皮膚外用剤において、4-n-ブチルレゾルシノール等は一種を単独で含有させることもできるし、二種以上を組み合わせて含有させることもできる。
- [0030] 本発明の皮膚外用剤中における4-n-ブチルレゾルシノール等の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、総量で、0.05〜5質量%であることが好ましく、0.1〜3質量%が更に好ましい。これは、少なすぎると効果を発揮しない場合があり、多すぎても効果が頭打ちになる場合があるからである。
- [0031] <3>本発明の皮膚外用剤について
- 本発明の皮膚外用剤は、化合物(A)及び／又はその塩と、4-n-ブチルレゾルシノール等とを含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤においては、かかる成分以外に、通常、皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することができる。
- [0032] この様な任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボガド油、トウモロコシ

油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンデリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類；流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類；オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類；エタノール、イソプロパノール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等のアルコール類；ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサン等の環状ポリシロキサン、アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等の変性ポリシロキサン等のシリコーン油等の油剤類；脂肪酸セッケン（ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等）、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミノオキサイド等のカチオン界面活性剤類、イミダゾリン系両性界面活性剤（2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等）、ベタイン系界面活性剤（アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等）、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類、イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタエリトリット等の脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類（ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン等）、グリセリン脂肪酸類（モノステアリン酸グリセリン等）、プロピレ

ングリコール脂肪酸エステル類(モノステアリン酸プロピレングリコール等)、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン(POE)ソルビタン脂肪酸エステル類(POEソルビタンモノオレエート、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等)、POEソルビット脂肪酸エステル類(POE-ソルビットモノラウレート等)、POEグリセリン脂肪酸エステル類(POE-グリセリンモノイソステアレート等)、POE脂肪酸エステル類(ポリエチレングリコールモノオレート、POEジステアレート等)、POEアルキルエーテル類(POE2-オクチルドデシルエーテル等)、POEアルキルフェニルエーテル類(POEノニルフェニルエーテル等)、プルロニック型類、POE・ポリオキシプロピレン(POP)アルキルエーテル類(POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等)、テトロニック類、POEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体(POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等)、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類、;ポリエチレングリコール、グリセリン、1, 3-ブタンジオール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソプレングリコール、1, 2-ペンタンジオール、2-メチル-2, 4-ペンタンジオール、1, 2-ヘキサジオール、1, 2-ヘプタンジオール、1, 2-オクタンジオール等の多価アルコール類;ポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、ポリグルコシルオキシエチルメタクリレート、ポリメタクリロイルリジン等の、ポリアクリル酸又はポリメタクリル酸を基体とし、側鎖に親水性基を導入したポリマー又はコポリマー、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類、;グアガム、クインスシード、カラギーナン、ガラクトン、アラビアガム、ペクチン、マンナン、デンプン、キサンタンガム、カードラン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、グリコーゲン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、トラガントガム、ケラタン硫酸、コンドロイチン、ムコイチン硫酸、ヒドロキシエチルグアガム、カルボキシメチルグアガム、デキストラン、ケラト硫酸、ローカストビーンガム、サクシノグルカン、カロニン酸、キチン、キトサン、カルボキシメチルキチン、寒天、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ベントナイト等の増粘剤;フェノキシエタノール等の防

腐剤;表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸(シリカ)、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類;表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類;表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類;レーキ化されていても良い赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色213号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類;ポリエチレン粉末、ポリメタクリル酸メチル粉末、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー粉末等の有機粉体類、パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤、アントラニル酸系紫外線吸収剤、サリチル酸系紫外線吸収剤、桂皮酸系紫外線吸収剤、ベンゾフェノン系紫外線吸収剤、2-(2'-ヒドロキシ-5'-tert-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4-tert-ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類;ビタミンA又はその誘導体、ビタミンB<sub>6</sub> 塩酸塩、ビタミンB<sub>6</sub> トリパルミテート、ビタミンB<sub>6</sub> ジオクタノエート、ビタミンB<sub>2</sub> 又はその誘導体、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンB<sub>15</sub> 又はその誘導体等のビタミンB類、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ビタミンEアセテート等のビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類等が好ましく例示できる。

本発明の皮膚外用剤は、かかる任意成分と前述の必須成分とを常法に従って処理することにより製造することができる。

[0033] 尚、本発明の皮膚外用剤は、化合物(A)及び／又はその塩と4-n-ブチルレゾルシノール等との組み合わせによる効果が損なわれない限り、4-n-ブチルレゾルシノール等以外の美白成分を含んでいてもよい。

[0034] 本発明の皮膚外用剤としては、皮膚に外用で投与する形態の種類の組成物であれば特段の限定無く適用することができ、例えば、皮膚外用医薬、化粧品、雑貨等が好適に例示でき、化粧品に適用することが特に好ましい。化粧品としては、美白化粧品が好ましく、美白化粧品では所謂ライトニング化粧品が特に好ましい。これは、本発明の皮膚外用剤の持っている、自然な感じに見える美白作用(ライトニング作用

)という特徴のためである。本発明の皮膚外用剤の剤形も特に制限されず、化粧水、エッセンス、乳液、クリーム等が挙げられる。

- [0035] 前記任意の成分の内、特に好ましいものとしては、第一に、1, 3-ブタンジオール、イソプレングリコール、1, 2-ペンタンジオール、2-メチル-2, 4-ペンタンジオール、1, 2-ヘキサジオール、1, 2-ヘプタンジオール、1, 2-オクタンジオール等の抗菌性多価アルコールであり、第二にポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、ポリグルコシルオキシエチルメタクリレート、ポリメタクリロイルリジン等の、ポリアクリル酸又はポリメタクリル酸を基体とし、側鎖に親水性基を導入したポリマー又はコポリマーである。
- [0036] 本発明において「抗菌性」とは、狭義の抗菌性 (antimicrobial) と、静菌性 (bacteriostatic 又は fungistatic) とを包含した意味であり、殺菌作用を有するか、又は微生物の生育を抑える作用を有する多価アルコールは、本発明にいう「抗菌性」である。抗菌性多価アルコールとしては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限されないが、前記で例示した多価アルコールのような比較的炭素鎖の長い直鎖アルキルジオール類が例示でき、これらの何れもが本発明の皮膚外用剤では使用可能である。これらの中では、1, 3-ブタンジオール、イソプレングリコール、2-メチル-2, 4-ペンタンジオール、1, 2-ペンタンジオール、1, 2-ヘプタンジオール、1, 2-ヘキサジオール、及び1, 2-オクタンジオールから選択される1種又は2種以上がより好適に例示できる。多価アルコールの含有量としては、皮膚外用剤全量に対して、総量で、1-10質量%が好ましい。かかる成分を含有させることにより、皮膚に対して刺激発現を誘発することがあるパラベン等の防腐剤を使用せずに製剤化することができ、これにより肌を滑らかにさせ、ライトニング効果を高めることができる。
- [0037] ポリアクリル酸又はポリメタクリル酸を基体とし、側鎖に親水性基を導入したポリマー又はコポリマーとしては、ポリアクリル酸構造を基体とすることもできるが、ポリメタクリル酸構造を基体とするものが好ましく、前記親水性基としては、糖残基、アミノ酸残基、ホスホリル基を有する基等が好適に例示できる。かかるポリマー又はコポリマーは、アクリル酸又はメタクリル酸に、所望により触媒を共存させ、糖のアセチル化体又はブロモ化体を反応させて得られる(メタ)アクリル酸誘導体、アクリル酸又はメタクリル酸

を塩化チオニル等で酸塩化物へ誘導し、アミノ酸と縮合させて得られる(メタ)アクリル酸誘導体、クロロアルコールとアクリル酸又はメタクリル酸をエステル化し、アミノ酸やホスホリルコリンと縮合させて得られる(メタ)アクリル酸誘導体等を、溶液重合等で重合させることにより得ることができる。また、これらの何れにも市販品が存するので、かかる市販品を購入して使用することもできる。かかるポリアクリル酸又はポリメタクリル酸を基体とし、側鎖に親水性基を導入したポリマー又はコポリマーの好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、総量で、0.01〜5質量%である。かかる成分は、皮膚表面の含水量を向上させ、それにより、ライトニング効果をより顕著に発揮させる作用を有する。

### 実施例

[0038] 以下に、実施例を挙げて、本発明について更に具体的に説明を加えるが、本発明が、かかる実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

[0039] <試験例1>デンドライトの伸長抑制作用

以下に示す方法に従って、ヒトメラノサイトを用いて、デンドライトの伸長抑制作用を調べた。

[0040] (試薬類)

以下に示す細胞、基礎培地、試薬は倉敷紡績株式会社より購入した。

(細胞)正常ヒトメラノサイト

(培地)基礎培地(Medium 154S)に下記の試薬を添加したもの。

(試薬)増殖添加剤:ウシ脳下垂体抽出液(BPE)(培地中の最終濃度:0.4% v/v)、ウシ胎児血清(FBS)(培地中の最終濃度:0.5% v/v)、ヒト組換え型塩基性繊維芽細胞増殖因子(rFGF-B)(培地中の最終濃度:3 ng/ml)、ハイドロコチゾン(培地中の最終濃度:0.18  $\mu$ g/ml)、インスリン(培地中の最終濃度:5  $\mu$ g/ml)、トランスフェリン(培地中の最終濃度:5  $\mu$ g/ml)、ホルボール 12-ミリストート 13-アセート(PMA)(培地中の最終濃度:10 ng/ml)、ヘパリン(培地中の最終濃度:3  $\mu$ g/ml)、PSA溶液(ペニシリン濃度:50,000 Unit/ml、ストレプトマイシン濃度:50  $\mu$ g/ml、アンフォテリシンB濃度:12.5  $\mu$ g/mlの混合溶液。培地500 mlに対して1 ml添加。)

[0041] (試験方法)

正常ヒトメラノサイトを、上記培地(198  $\mu$ l/ウェル)を入れた48穴マイクロプレートに播種し(3000細胞/ウェル)、37°Cで培養した。24時間後、製造例6で製造した化合物1(センタウレイジン)を、培地中の最終濃度が、0mM(対照)、0.1mM、0.5mM、1mMの濃度となるようにジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、サンプル溶液とし、これらのサンプル溶液1  $\mu$ lに培地9  $\mu$ lを添加し、この内、2  $\mu$ lをマイクロプレートの各ウェルに添加し、培養を続けた。サンプル添加24時間後に、デンドライトの長さを観察した。

[0042] (結果)

結果を表2に示す。対照(0mM)では、増殖因子の添加効果によってデンドライトが伸長しているが、化合物1(センタウレイジン)添加群ではデンドライトの伸長が抑制されていることがわかる。この作用は、化合物1(センタウレイジン)濃度が、少なくとも0.1mMの場合で確認でき、同0.5mMを境に特に顕著であることが判る。

[0043] [表2]

表2 化合物1(センタウレイジン)のデンドライト伸長抑制作用

センタウレイジン濃度 (mM)	デンドライトの長さ ( $\mu$ m)
0	140 $\pm$ 29
0.1	101 $\pm$ 15
0.5	26 $\pm$ 8
1	24 $\pm$ 6

[0044] <試験例2>

試験例1と同様に、製造例1〜5で作製したエキスをを用いて、化合物1(センタウレイジン)の培地中での最終濃度が0.5mMになるように調製して、デンドライトの伸長抑制作用を調べた。結果を表3に示す。これより、エキスの形であっても、化合物1(センタウレイジン)の所定量が確保できれば、デンドライトの伸長抑制作用が得られることが判る。

[0045] [表3]

表3 エキスのデンドライトの伸長抑制作用

エキス	エキスの濃度 (質量%)	デンドライトの長さ ( $\mu\text{m}$ )
製造例1のエキス	0.17	$28 \pm 10$
製造例2のエキス	0.27	$23 \pm 6$
製造例3のエキス	0.15	$24 \pm 9$
製造例4のエキス	0.24	$31 \pm 8$
製造例5のエキス	0.28	$29 \pm 13$

## [0046] &lt;試験例3&gt;

試験例1と同様に、化合物2〜4についても、培地中の最終濃度が0.5mMの条件でデンドライトの伸長抑制作用を調べた。結果を表4に示す。これより化合物1(センタウレイジン)以外の化合物(A)も、デンドライトの伸長抑制作用を有することが判る。

## [0047] [表4]

表4 化合物2〜4のデンドライト伸長抑制作用

化合物	デンドライトの長さ ( $\mu\text{m}$ )
化合物2	$34 \pm 19$
化合物3	$47 \pm 28$
化合物4	$31 \pm 22$

## [0048] &lt;試験例4&gt;

化合物(A)と、4-n-ブチルレゾルシノールの併用の効果を、メラノーマB-16細胞(東北大学医学部富田研究室から入手)を用いて検討した。化合物1(センタウレイジン)と各種濃度の4-n-ブチルレゾルシノールを加えた15%FBS(ウシ胎仔血清)加MEM(改変イーグル培地)をマイクロタイタープレートの各ウェルに入れ、各ウェルに $5 \times 10^5$ 個/mlのドーズでメラノーマB-16細胞を播き、48時間培養した。遠心分離で細胞を集め、培地で2回洗浄した後、細胞の色と数をスコアを用いて判定した。判定は、化合物1も4-n-ブチルレゾルシノールも加えずに培養したものを対照に用い、色は、スコア0:対照と同じ、スコア1:対照よりやや薄い、スコア2:対照より明らかに薄い、スコア3:細胞が殆ど白い、スコア4:細胞が白い、の基準で、細胞数は、スコア0:細胞が殆ど死滅、スコア1:細胞が9割方死滅、スコア2:細胞が半分程度死滅、スコア3:細胞が少し死滅、スコア4:細胞数が対照と変わらない、の基準で行った。結



果を表5に示す。これより、化合物1が存在することにより、細胞死が抑制されていることがわかる。この様な作用は、化合物1のメラノサイトのデンドライト抑制作用と良く一致している。

[0049] [表5]

表5 化合物1（センタウレイジン）と、4-n-ブチルレゾルシノールの併用の効果

センタウレイジン濃度 (mM)	4-n-ブチルレゾルシノール濃度 (質量%)	細胞の色	細胞数
0	0	対照	対照
0	0.01	スコア1	スコア3
0	0.1	スコア3	スコア2
0	0.5	スコア4	スコア1
0.1	0	スコア1	スコア3
0.1	0.01	スコア1	スコア3
0.1	0.1	スコア4	スコア3
0.1	0.5	スコア4	スコア1
0.5	0	スコア1	スコア3
0.5	0.01	スコア2	スコア3
0.5	0.1	スコア4	スコア3
0.5	0.5	スコア4	スコア3

[0050] <実施例1及び比較例1>

以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である化粧料を作製した。即ち、下記処方成分を80℃に加熱、攪拌して、各成分を可溶化し、攪拌冷却して化粧水1を得た。同様にして、化粧水1の化合物1を水に置換した比較例1の化粧水1'を作製した。これらの化粧水をボランティアのパネラー（日本人）5名に渡し、右半顔を化粧水1で、左半顔を比較例1の化粧水1'で、1日2回、80日間連日使用してもらい、左右のどちら側の方が好ましいかを、使用テスト終了後に問うた。結果は5名とも右側と答えた。理由は自然な感じのする美しさ（白さ）ということであった。また、これらの人の皮膚のマンセル値を表6に表す。色調は、分光測色計CD100（横河M&C株式会社製）を用いて測定した。結果は、右半顔では明度を6〜7まで向上しながら、色相において健康な肌色を維持していた。これに対し、左半顔では明度が十分に向上していないか、及び／又は肌の色相が健康的な肌の色相の範囲外となった。これより、

本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

[0051] [表6]

表 6 化粧水 1 の美白作用

パネラー (日本人)	右半顔			左半顔		
	明度	色相	彩度	明度	色相	彩度
A	6. 2	4. 8 YR	3. 4	5. 8	4. 9 YR	3. 5
B	6. 5	4. 9 YR	2. 9	6. 2	5. 2 YR	3. 0
C	6. 1	4. 6 YR	3. 7	5. 8	4. 7 YR	3. 7
D	6. 3	4. 8 YR	3. 8	6. 1	5. 1 YR	3. 8
E	6. 1	3. 9 YR	3. 7	5. 9	4. 1 YR	3. 7

[0052] 1, 2-ヘキサンジオール      3      質量部  
 1, 3-ブタンジオール      5      質量部  
 グリセリン      2      質量部  
 フェノキシエタノール      0. 5 質量部  
 化合物1      0. 05質量部  
 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油      0. 1 質量部  
 エタノール      5      質量部  
 4-n-ブチルレゾルシノール      0. 3 質量部  
 ポリメタクリロイルリジン      0. 1 質量部  
 ポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン      0. 1 質量部  
 ポリグルコシルオキシエチルメタクリレート      0. 1 質量部  
 水      83. 75質量部

[0053] <実施例2及び比較例2>

実施例1と同様にして、次に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、化粧水2を作製した。同様にして、化粧水2の化合物2を水に置換した比較例2の化粧水2'を作製した。これらの化粧水をボランティアのパネラー(日本人)5名に渡し、右半顔を化粧水2で、左半顔を比較例2の化粧水2'で、1日2回、80日間連日使用してもらい、左右のどちら側の方が好ましいかを、使用テスト終了後に問うた。結果は5名と

も右側と答えた。理由は自然な感じのする美しさ(白さ)ということであった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

- [0054] 1, 2-ヘキサンジオール      3      質量部  
1, 3-ブタンジオール      5      質量部  
グリセリン      2      質量部  
フェノキシエタノール      0.5 質量部  
化合物2      0.05質量部  
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油      0.1 質量部  
エタノール      5      質量部  
4-n-ブチルレゾルシノール      0.3 質量部  
ポリメタクリロイルリジン      0.1 質量部  
ポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン      0.1 質量部  
ポリグルコシルオキシエチルメタクリレート      0.1 質量部  
水      83.75質量部

[0055] <実施例3及び比較例3>

実施例1と同様にして、次に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、化粧水3を作製した。同様にして、化粧水3の化合物3を水に置換した比較例3の化粧水3'を作製した。これらの化粧水をボランティアのパネラー(日本人)5名に渡し、右半顔を化粧水3で、左半顔を比較例3の化粧水3'で、1日2回、80日間連日使用してもらい、左右のどちら側の方が好ましいかを、使用テスト終了後に問うた。結果は5名とも右側と答えた。理由は自然な感じのする美しさ(白さ)ということであった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

- [0056] 1, 2-ヘキサンジオール      3      質量部  
1, 3-ブタンジオール      5      質量部  
グリセリン      2      質量部  
フェノキシエタノール      0.5 質量部

化合物3     0.05質量部  
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油     0.1 質量部  
エタノール     5     質量部  
4-n-ブチルレゾルシノール     0.3 質量部  
ポリメタクリロイルリジン     0.1 質量部  
ポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン     0.1 質量部  
ポリグルコシルオキシエチルメタクリレート     0.1 質量部  
水     83.75質量部

[0057] <実施例4及び比較例4>

実施例1と同様にして、次に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、化粧水4を作製した。同様にして、化粧水4の化合物4を水に置換した比較例4の化粧水4'を作製した。これらの化粧水をボランティアのパネラー(日本人)5名に渡し、右半顔を化粧水4で、左半顔を比較例4の化粧水4'で、1日2回、80日間連日使用してもらい、左右のどちら側の方が好ましいかを、使用テスト終了後に問うた。結果は5名とも右側と答えた。理由は自然な感じのする美しさ(白さ)ということであった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

[0058] 1, 2-ヘキサンジオール     3     質量部  
1, 3-ブタンジオール     5     質量部  
グリセリン     2     質量部  
フェノキシエタノール     0.5 質量部  
化合物4     0.05質量部  
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油     0.1 質量部  
エタノール     5     質量部  
4-n-ブチルレゾルシノール     0.3 質量部  
ポリメタクリロイルリジン     0.1 質量部  
ポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン     0.1 質量部  
ポリグルコシルオキシエチルメタクリレート     0.1 質量部

水 83.75質量部

[0059] <実施例5及び比較例5>

実施例1と同様にして、次に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、化粧水5を作製した。同様にして、化粧水5の4-n-ブチルレゾルシノールを、従来の美白化粧料において美白剤として使用されているアスコルビン酸リン酸エステルジカリウム塩に置換した比較例5の化粧水5'を作製した。これらの化粧水を色黒に悩むボランティアのパネラー(日本人)5名に渡し、右半顔を化粧水5で、左半顔を比較例5の化粧水5'で、1日2回、80日間連日使用してもらった。これらの人の皮膚のマンセル値を表7に表す。色調は、分光測色計CD100(横河M&C株式会社製)を用いて測定した。結果は、右半顔では明度を6-7まで向上しながら、色相において健康な肌色を維持していた。これに対し、左半顔では明度が十分に向上していないか、及び／又は肌の色相が健康的な肌の色相の範囲外となった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

[0060] 1, 2-ヘキサンジオール 3 質量部  
1, 3-ブタンジオール 5 質量部  
グリセリン 2 質量部  
フェノキシエタノール 0.5 質量部  
化合物1 0.05質量部  
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.1 質量部  
エタノール 5 質量部  
4-n-ブチルレゾルシノール 2 質量部  
ポリメタクリロイルリジン 0.1 質量部  
ポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン 0.1 質量部  
水 82.15質量部

[0061] [表7]

表 7 化粧水 5 の美白作用

パネラー	右半顔（化粧水 5）			左半顔（化粧水 5'）		
	明度	色相	彩度	明度	色相	彩度
A	6. 1	4. 7 YR	3. 7	5. 4	4. 8 YR	3. 8
B	6. 3	4. 9 YR	3. 5	5. 7	5. 1 YR	3. 5
C	6. 0	4. 7 YR	3. 6	5. 7	4. 6 YR	3. 7
D	6. 2	4. 9 YR	3. 5	5. 9	5. 1 YR	3. 5
E	6. 1	4. 7 YR	3. 5	5. 9	4. 9 YR	3. 6

## [0062] &lt;比較例6&gt;

実施例5と同様にして、化粧水5の4-n-ブチルレゾルシノールを、従来の美白化粧料において美白剤として使用されているアルブチンに置換した比較例6の化粧水6を作製した。これらの化粧水を色黒に悩むボランティアのパネラー（日本人）5名に渡し、右半顔を化粧水5で、左半顔を比較例6の化粧水6で、1日2回、80日間連日使用してもらった。これらの人の皮膚のマンセル値を表8に表す。色調は、分光測色計CD100（横河M&C株式会社製）を用いて測定した。結果は、右半顔では明度を6〜7まで向上しながら、色相において健康な肌色を維持していた。これに対し、左半顔では明度が十分に向上していないか、及び／又は肌の色相が健康的な肌の色相の範囲外となった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

## [0063] [表8]

表 8 化粧水 5 の美白作用

パネラー	右半顔（化粧水 5）			左半顔（化粧水 6）		
	明度	色相	彩度	明度	色相	彩度
A	6. 2	4. 8 YR	3. 5	6. 0	5. 2 YR	3. 6
B	6. 1	4. 9 YR	3. 9	5. 8	5. 2 YR	3. 9
C	6. 0	4. 8 YR	3. 7	5. 8	5. 1 YR	3. 8
D	6. 3	4. 9 YR	3. 3	5. 9	5. 0 YR	3. 4
E	6. 1	4. 8 YR	3. 7	5. 9	4. 7 YR	3. 7

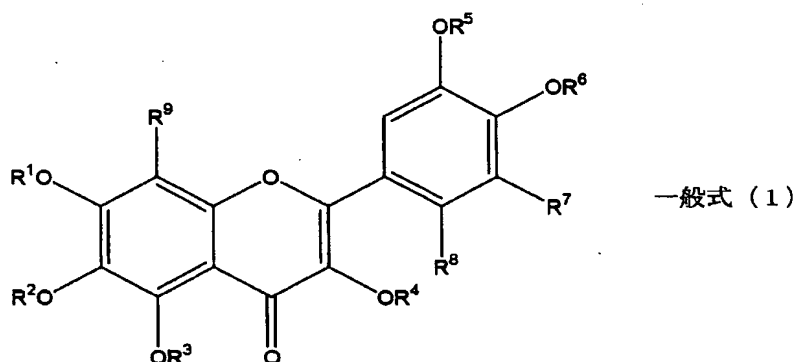
## 産業上の利用可能性

[0064] 本発明は、自然な感じのする美しさ（白さ）を具現化する美白化粧料に応用できる。

## 請求の範囲

- [1] 下記一般式(1)で表される化合物及び／又はその塩と、4-*n*-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

[化1]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～4個のアルキル基を表し、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基又は炭素数1～4個のアルキルオキシ基を表す。)

- [2] 一般式(1)で表される化合物が、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6, 8-トリメトキシ-2-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、3, 5-ジエトキシ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン及び5, 6-ジヒドロキシ-3, 7-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オンから選ばれる1種又は2種以上である請求項1に記載の皮膚外用剤。
- [3] 一般式(1)で表される化合物及び／又はその塩の起源が、キク科ノコギリソウ属(*Achillea* sp.)又はキク科ヤグルマギク属(*Centaurea* sp.)の植物のエキスであることを特徴とする、請求項1又は2に記載の皮膚外用剤。
- [4] キク科ノコギリソウ属(*Achillea* sp.)の植物が、アゲラタム(*Achillea ageratum*)、カーティラギネア(*Achillea cartilaginea*)、クラヴェナエ(*Achillea clavenae*)、キバナノコギリソウ(*Achillea filipendula*)、セイヨウノコギリソウ(*Achillea millefolium*)、ナナ(*Achillea nana*)、プターミカ(*Achillea ptarmica*)及びヒメノコギリソウ(*Achillea tomentosa*)から選

ばれ、キク科ヤグルマギク属 (*Centaurea* sp.) の植物がヤグルマギク (*Centaurea cyanus*) であることを特徴とする、請求項3に記載の皮膚外用剤。

- [5] 一般式(1)で表される化合物及び／又はその塩の濃度が0.1mM以上であることを特徴とする、請求項1〜4の何れか1項に記載の皮膚外用剤。
- [6] 一般式(1)で表される化合物及び／又はその塩の含有量が0.035質量%以上であることを特徴とする、請求項1〜4の何れか1項に記載の皮膚外用剤。
- [7] 4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩の含有量が、0.05〜5質量%であることを特徴とする、請求項1〜6の何れか1項に記載の皮膚外用剤。
- [8] 美白化粧料であることを特徴とする、請求項1〜7の何れか1項に記載の皮膚外用剤。
- [9] ライトニング化粧料であることを特徴とする、請求項8に記載の皮膚外用剤。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018649

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> A61K7/00, 7/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> A61K7/00, 7/48		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-246339 A (Shiseido Co., Ltd.), 14 September, 1999 (14.09.99), Particularly, Claims 1, 4; examples 9, 16 (Family: none)	1-9
Y	JP 07-002643 A (Kuraray Co., Ltd.), 06 January, 1995 (06.01.95), Claims & US 4959393 A & EP 341664 A1	1-9
Y	JP 05-004905 A (Pola Chemical Industries Inc.), 14 January, 1993 (14.01.93), Claims (Family: none)	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 March, 2005 (11.03.05)		Date of mailing of the international search report 29 March, 2005 (29.03.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018649

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-016917 A (Shiseido Co., Ltd.), 18 January, 2000 (18.01.00), Claims (Family: none)	1-9
Y	JP 2000-38334 A (Pola Chemical Industries Inc.), 08 February, 2000 (08.02.00), Claims (Family: none)	1-9
Y	JP 11-246347 A (Shiseido Co., Ltd.), 14 September, 1999 (14.09.99), Claims (Family: none)	1-9
Y	JP 60-104005 A (Kose Cosmetic Co., Ltd.), 08 June, 1985 (08.06.85), Claims (Family: none)	1-9
Y A	JP 2002-003363 A (NOF Corp.), 09 January, 2002 (09.01.02), Particularly, Claim 1 & EP 1147764 A2 & US 2002/016358 A1 & CN 1318366 A	1,5-9 2-4
Y A	JP 55-111411 A (Sansei Seiyaku Kabushiki Kaisha), 28 August, 1980 (28.08.80), Particularly, Claims; example 4 (Family: none)	1,5-9 2-4
A	JP 10-287544 A (Yakult Honsha Co., Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Particularly, Claims; example 2 (Family: none)	1-9
A	JP 2002-179516 A (Pola Chemical Industries Inc.), 26 June, 2002 (26.06.02), (Family: none)	1-9
A	JP 2002-020225 A (Naris Cosmetics Co., Ltd.), 23 January, 2002 (23.01.02), Particularly, Claim 7 (Family: none)	1-9
P,A	WO 2004/050054 A1 (Pola Chemical Industries Inc.), 17 June, 2004 (17.06.04), (Family: none)	1-9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/018649

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP 2004-250354 A (Pola Chemical Industries Inc.), 09 September, 2004 (09.09.04), (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K7/00, 7/48		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K7/00, 7/48		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-246339 A (株式会社資生堂) 1999.09.14, 特に、請求項 1, 4, 実施例 9, 16 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 07-002643 A (株式会社クラレ) 1995.01.06, 特許請求の範囲他 &US 4959393 A &EP 341664 A1	1-9
Y	JP 05-004905 A (ポーラ化成工業株式会社) 1993.01.14, 特許請求の範囲他 (ファミリーなし)	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 2005.03.11	国際調査報告の発送日 29.3.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 星野 紹英	4C 3124
電話番号 03-3581-1101 内線 3402		

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-016917 A (株式会社資生堂) 2000.01.18, 特許請求の範囲 他 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 2000-38334 A (ポーラ化成工業株式会社) 2000.02.08, 特許請 求の範囲他 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 11-246347 A (株式会社資生堂) 1999.09.14, 特許請求の範囲他 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 60-104005 A (株式会社小林コーセイ) 1985.06.08, 特許請求の 範囲他 (ファミリーなし)	1-9
Y A	JP 2002-003363 A (日本油脂株式会社) 2002.01.09, 特に、請求項 1 & EP 1147764 A2 & US 2002/016358 A1 & CN 1318366 A	1, 5-9 2-4
Y A	JP 55-111411 A (三省製薬株式会社) 1980.08.28, 特に、特許請求 の範囲, 実施例 4 (ファミリーなし)	1, 5-9 2-4
A	JP 10-287544 A (株式会社ヤクルト本社) 1998.10.27, 特に、特許 請求の範囲, 実施例 2 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 2002-179516 A (ポーラ化成工業株式会社) 2002.06.26 (ファミ リーなし)	1-9
A	JP 2002-020225 A (株式会社ナリス化粧品) 2002.01.23, 特に、請 求項 7 (ファミリーなし)	1-9
PA	WO 2004/050054 A1 (ポーラ化成工業株式会社) 2004.06.17 (ファミ リーなし)	1-9
PA	JP 2004-250354 A (ポーラ化成工業株式会社) 2004.09.09 (ファミ リーなし)	1-9